## Создание региональных программ вакцинопрофилактики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на основе комплексного анализа эффективности вакцинации

Г.Л.Игнатова<sup>™</sup>, В.Н.Антонов

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России. 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

В статье представлены основные положения, обосновывающие необходимость создания региональных программ вакцинопрофилактики заболеваний дыхательных путей. На основании опыта вакцинации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в Городском пульмонологическом центре г. Челябинска за 3 года приводится анализ эпидемиологических критериев, клинических результатов и фармакоэкономической эффективности. Рассчитаны коэффициенты фактической эффективности пациентов, вакцинированных пневмококковой конъюгированной вакциной Превенар 13 (ПКВ13), которые имеют стабильную положительную динамику на протяжении всех 3 лет наблюдения. За счет длительного сохранения эффекта вакцинация с применением ПКВ13 позволяет сократить суммарные издержки системы здравоохранения в течение 3 лет до 11 357 руб. (78%). Делается вывод о необходимости учета региональных данных при составлении программ вакцинации.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, вакцинопрофилактика, коэффициент фактической эффективности.

<sup>⊠</sup>iglign@mail.ru

**Для цитирования:** Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Создание региональных программ вакцинопрофилактики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на основе комплексного анализа эффективности вакцинации. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 88–91.

## The establishment of regional programs of vaccination of patients with chronic obstructive pulmonary disease on the basis of a comprehensive analysis of the effectiveness of vaccination

G.L.Ignatova<sup>™</sup>, V.N.Antonov

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 454092, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Vorovskogo, d. 64

The article presents the main points justifying the need to establish vaccination of respiratory diseases of regional programs. Based on the experience of vaccination in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the City pulmonology center of Chelyabinsk in 3 years an analysis of the epidemiological criteria, the results of clinical and pharmacoeconomic efficiency was made. Coefficients calculated actual effectiveness of patients vaccinated with the pneumococcal conjugate vaccine Prevenar 13 (PKV13), which has a stable positive dynamics throughout the 3 years of follow up. Due to the long-term preservation effect of vaccination with PKV13 reduces total health system costs for 3 years to 11 357 rubles (78%). The conclusion about the need to take into account regional data in the preparation of vaccination programs.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, vaccine, the rate of actual effectiveness.

<sup>⊠</sup>iglign@mail.ru

For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N. The establishment of regional programs of vaccination of patients with chronic obstructive pulmonary disease on the basis of a comprehensive analysis of the effectiveness of vaccination. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 88–91.

X роническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), за-нимающая в настоящее время четвертое место среди основных причин смерти в мире, представляет собой важную проблему общественного здравоохранения [1]. Общая заболеваемость ХОБЛ взрослого населения в Российской Федерации увеличилась с 525,6 в 2005 г. до 668,4 на 100 тыс. в 2012 г. Темп прироста составил 27,2% [2]. В 2014 г. были опубликованы данные международного эпидемиологического исследования, посвященного изучению актуальной ситуации с хроническими заболеваниями органов дыхания в России GARD (Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями). При проведении спирометрического исследования диагноз ХОБЛ был поставлен 21,8% респондентов. Экстраполируя эти данные на общую популяцию, можно предположить, что доля больных со спирометрически подтвержденным диагнозом ХОБЛ составила бы 15,3% населения России, или 21 986 100 человек. Полученный результат более чем в 9,3 раза больше официальных статистических данных (2 355 275,6 человек) [3, 4]. По результатам систематического анализа 123 публикаций, проведенного в 2015 г. и посвященного распространенности ХОБЛ среди населения в возрасте 30 лет и старше в мире за период с 1990 до 2010 г., доля пациентов с ХОБЛ увеличилась с 10,7 до 11,7% (или с 227,3 до 297 млн больных ХОБЛ). Среди городского населения заболеваемость ХОБЛ увеличилась с 13,2 до 13,6%, а среди сельских жителей – с 8,8 до 9,7% [5].

Проблема такой высокой распространенности ХОБЛ имеет высокую актуальность еще и в связи с тем, что затрагивает, как правило, трудоспособное население, увеличивая экономические потери, как прямые, так и косвенные. По данным И.С.Крысанова (2014 г.), экономическое бремя ХОБЛ в РФ (прямые затраты без учета затрат на медикаментозную терапию) составляет 61,6 млрд руб. В структуре прямых затрат государства на лечение ХОБЛ в РФ 77% приходится на госпитализацию, 21% — на амбулаторнополиклиническое обслуживание, 2% — на скорую медицинскую помощь. Наибольшая доля затрат на лечение ХОБЛ связана с обострениями заболевания [6].

Инфекции бронхиального дерева традиционно рассматриваются как ведущая причина обострения ХОБЛ (P.Ball, 1995). Бактериальные патогены являются причиной 50–60% случаев обострений. Причем наиболее часто встречаются Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Micrococcus catarrhalis [7]. Пневмококк является обычным представителем микрофлоры слизистой оболочки верхних дыхательных путей человека. Исходя из химического строения и антигенных свойств полисахаридной капсулы бактерии, выделяют 93 серотипа S. pneumoniae. Генетически серотипы существенно различаются и представляют собой изолированные субпопуляции S. pneumoniae. Серотип возбудителя во многих случаях определяет тяжесть заболевания. Результаты исследований серотипового состава пневмококков в разных странах свидетельствуют, что на глобальном

уровне более 80% наиболее тяжелых инвазивных заболеваний вызывается 20 серотипами, а 13 серотипов вызывают 70–75% заболеваний [8]. Большую часть пневмококковых заболеваний можно предупредить с помощью вакцинопрофилактики. Данные Всемирной организации здравоохранения по разным странам убедительно показывают, что специфическая вакцинопрофилактика является наиболее доступным и экономичным способом влияния на заболеваемость пневмококковой инфекцией [8].

Проведение иммунопрофилактики, в том числе у взрослых, в РФ регламентируется Федеральным законом от 17 сентября 1998 г. №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» и Календарем профилактических прививок РФ (Приказ Минздрава России от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»). С 2014 г. в Национальный календарь профилактических прививок введена вакцинация против пневмококковой инфекции конъюгированными пневмококковыми вакцинами, где наряду с иммунизацией детей первого года жизни рекомендована вакцинация против пневмококковой инфекции детей в возрасте от 2 до 5 лет, а также взрослых из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу [9]. При этом в части «Порядок проведения гражданам профилактических прививок в рамках Национального календаря профилактических прививок» указано, что при проведении вакцинации населения используются вакцины, содержащие актуальные для РФ антигены, позволяющие обеспечить максимальную эффективность иммунизации. Особую актуальность это приобретает в свете последних изменений возрастных ограничений пневмококковой конъюгированной вакцины Превенар 13 (ПКВ13). В соответствии с решением Департамента государственного регулирования обращения лекарственных средств от 20 сентября 2015 г. Превенар 13 может применяться с 2 мес жизни и далее без ограничения по возрасту. В календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям, предусмотренном приложением №2 к приказу от 16 июня 2016 г., дополнены категории пациентов – старше 60 лет, страдающих хроническими заболеваниями легких.

Согласно положениям Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», финансирование поставок медицинских иммунобиологических препаратов для проведения профилактических прививок по эпидемическим показаниям должно осуществляться за счет средств бюджетов субъектов РФ и внебюджетных источников финансирования в соответствии с Федеральным законом «О поставках продукции для федеральных государственных нужд» и законодательством субъектов РФ. Соответственно, для оптимизации данного процесса становится актуальным создание региональных программ вакцинопрофилактики, которые должны учитывать многие факторы [10].

При проектировании программ вакцинации рекомендуется проанализировать и обобщить следующие моменты:

- 1. Показатели эпидемиологической или полевой эффек-
- Показатели клинической или иммунологической эффективности.
- 3. Фармакоэкономические показатели.

Как подчеркивают Н.И.Брико и соавт., данные критерии программ вакцинопрофилактики в значительной степени взаимосвязаны: какой бы экономичной ни была применяемая вакцина, недостаточная эпидемиологическая эффективность сделает неэффективным само прививочное мероприятие [11]. При анализе эффективности важно определить, с каких позиций рассматривается вакцинопрофилактика, – как средство индивидуальной защиты или в качестве противоэпидемического мероприятия.

В первом случае не учитывается эффект непрямой (популяционной) защиты, достаточно хорошо доказанный для ряда вакцин. В другом — необходима комплексная оценка эффективности, учитывающая и непрямой эффект, и показатель охвата вакцинацией, и влияние вакцинопрофилактики на проявления эпидемического процесса: уменьшение соответствующей заболеваемости и смертности, отсутствие вспышечной заболеваемости, сглаживание многолетней и сезонной цикличности, изменение возрастной структуры больных и структуры клинических форм заболевания [11].

Созданию и мониторированию основных эпидемиологических показателей во всем мире уделяется большое внимание. Одним из эталонных примеров может служить программа EIP/ABCs (Emerging Infections Programs/Active Bacterial Coresurveillance, США), с помощью которой в течение более 20 лет отслеживаются основные моменты по оценке эффективности внедрения новых программ вакцинации [12].

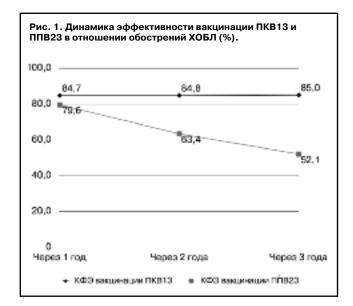
Исследования эпидемиологической (полевой) эффективности вакцинации прямо отвечают на вопрос, помогает ли прививка людям. Оценка эпидемиологической эффективности предусматривает сбор информации о уровне заболеваемости, проявлениях эпидемического процесса во времени, в пространстве и среди разных групп населения. Кроме того, сопоставляются данные о заболеваемости на территории, где иммунизацию проводили, и там, где ее не проводили, при условии одинакового уровня заболеваемости на этих территориях в течение нескольких предыдущих лет [11].

Количественным выражением степени эффективности препарата является коэффициент фактической эффективности (КФЭ), который показывает, на сколько процентов заболеваемость привитых ниже заболеваемости непривитых. Б.С.Бессмертный и Л.Б.Хейфец (1963 г.) предлагают для вычисления этого коэффициента следующую формулу:  $E=100\times(b-a)/b$ , где  $E-K\Phi$ 9, a-360леваемость привитых, b-360леваемость непривитых.

Вместо коэффициента эпидемиологической эффективности можно определить индекс эффективности, величину, обозначающую, во сколько раз заболеваемость привитых ниже заболеваемости непривитых: K=b/a, где K – индекс эпидемиологической эффективности, b – заболеваемость непривитых, а – заболеваемость привитых.

Использование только индекса эпидемиологической эффективности не позволяет провести сравнительной оценки двух или большего количества препаратов. При сравнительной оценке эффективности нескольких препаратов индекс эпидемиологической эффективности будет отражать лишь разницу в числе лиц, не защищенных при вакцинации. При достаточно эффективных вакцинах, когда незащищенные лица составляют лишь несколько процентов от включенного в исследование контингента, это может привести к неправильным выводам. В то же время коэффициент эпидемиологической эффективности более надежен, так как при сравнительном изучении эффективности нескольких препаратов он отражает различия в числе лиц, защищенных каждым из изучаемых препаратов, которые, как правило, составляют большую часть включенных в исследование людей [13].

В Городском пульмонологическом центре г. Челябинска была проведена оценка эффективности вакцинации пациентов с ХОБЛ. В исследование были включены пациенты мужского пола (n=248; средний возраст — 61,30±6,92 года). Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза GOLD-2011. Больные разделены на две группы: 1-я группа (n=212) — пациенты с ХОБЛ, вакцинированные ПКВ13, 2-я группа (n=36) — пациенты с ХОБЛ, вакцинированные пневмококковой полисахаридной 23-валентной вакциной (ППВ23). Рассчитан коэффициент фак-



тической вакцинации на основании показателей обострений ХОБЛ, количества пневмоний, количества госпитализаций за 3 года наблюдения.

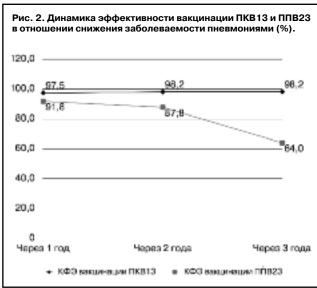
Результаты представлены на рис. 1–3.

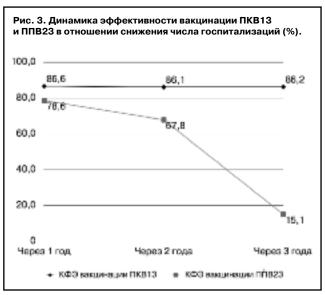
Как видно из представленных данных, КФЭ пациентов, вакцинированных ПКВ13, имеют стабильную положительную динамику на протяжении всех 3 лет наблюдения. В группе больных, вакцинированных ППВ23, уже ко 2-му году отмечается снижение КФЭ с последующей отрицательной динамикой.

Исходя из данных о клинической эффективности вакцинопрофилактики, представленных нами ранее [14, 15], ПКВ13 и ППВ23 имеют схожие результаты только в 1-й год после вакцинации. К 3-му году наблюдения отмечается эффект «ускользания». Подобные результаты отмечаются и при анализе качества жизни пациентов и прогностических индексов [16]. По мнению М.П.Костинова, А.Д.Протасова и соавт. (2016 г.), в работе которых показана схожая динамика клинических и иммунологических изменений, подобные результаты можно объяснить конъюгированием полисахарида с дифтерийным белком CRM197 в вакцине ПКВ13, т.е. принципиально иным механизмом действия. Кроме того, после применения ПКВ13 происходят формирование клеток памяти и долговременный иммунологический ответ, чего не наблюдается при использовании полисахаридной вакцины [17].

## Экономическая оценка применения пневмококковых вакцин

Данные клинические преимущества в достижении высокой эффективности профилактики обострений ХОБЛ и устойчивом сохранении эффекта на фоне вакцинации ПКВ13 также позволяют достигнуть значимого экономического эффекта за счет сокращения числа обострений, требующих как амбулаторного, так и госпитального лечения. В исходно не различавшихся по частоте обострений группах пациентов вакцинация с применением ППВ23 и ПКВ13 позволяла значимо сократить число обострений, требующих амбулаторного лечения ХОБЛ (относительный риск - ОР 0,43, 95% доверительный интервал - ДИ 0,26-0,69 и ОР 0,20, 95% ДИ 0,14-0,29 соответственно), при этом применение ПКВ13 имело статистически значимое преимущество над ППВ23 (ОР 0,47, 95% ДИ 0,25-0,85). Аналогичным образом ПКВ13 демонстрирует статистически значимое преимущество над ППВ23 в купировании эпизодов ХОБЛ, требующих госпитализации пациентов (OP 0,22,95% ДИ 0,15-0,33), в то время как ППВ23 через 3 года значимо не отличается от группы пациентов, не прошедших вакцинации (ОР 0,84, 95% ДИ 0,68-1,03).



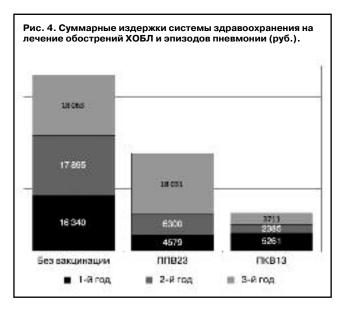


Значимое преимущество ПКВ13 над ППВ23 также было достигнуто в предотвращении эпизодов заболевания пневмонией (ОР 0,24, 95% ДИ 0,10-0,57), в то время как ППВ23 значимо не отличалось от группы без вакцинации (ОР 1,71, 95% ДИ 0,86-3,38).

Учитывая стоимость законченного случая лечения ХОБЛ и пневмонии в Челябинской области, а также расходы на вакцинацию с применением ПКВ13 и ППВ23, определенные на основании конкурсных торгов в 2015 г., были рассчитаны суммарные издержки системы здравоохранения на лечение больных ХОБЛ (рис. 4).

Установлено, что в 3-летнем горизонте исследования расходы системы здравоохранения на лечение обострений ХОБЛ и эпизодов пневмонии достигают 52 298 руб. в пересчете на каждого пациента. В свою очередь, применение ППВ23 позволит сократить расходы системы здравоохранения на 45%, при этом издержки в 3-й год не отличаются от издержек в группе без вакцинации. В то же время за счет длительного сохранения эффекта вакцинация с применением ПКВ13 позволяет сократить суммарные издержки системы здравоохранения в течение 3 лет до 11 357 руб. (78%), демонстрируя значимое преимущество над ППВ23 как с клинической, так и экономической точки зрения.

Таким образом, обоснование включения препарата для вакцинопрофилактики в региональную программу должно оценивать прежде всего данные эпидемиологической, клинической и фармакоэкономической эффективности, проведенные в регионе.



## Литература/References

- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD), 2016. URL: http://goldcopd.org/
- Стародубов В.И., Леонов С.А., Вайсман Д.Ш. Анализ основных тенденций изменения заболеваемости населения хроническими обструктивными болезнями легких и бронхоэктатической болезнью в Российской Федерации в 2005–2012 годах. Медицина. 2013; 4: 1–31. / Starodubov V.I., Leonov S.A., Vaisman D.Sh. Analiz osnovnykh tendentsii izmeneniia zabolevaemosti naseleniia khronicheskimi obstruktivnymi bolezniami legkikh i bronkhoektaticheskoi bolezn'iu v Rossiiskoi Federatsii v 2005–2012 godakh. Meditsina. 2013; 4: 1–31. [in Russian]
- Чучалин А.Г. и др. Исследование хронических респираторных заболеваний и факторов риска в 12 регионах Российской Федерации. URL: http://medi.ru/doc/60n0018.htm / Chuchalin A.G. i dr. Issledovanie khronicheskikh respiratornykh zabolevanii i faktorov riska v 12 regionakh Rossiiskoi Federatsii. URL: http://medi.ru/doc/60n0018.htm [in Russian]
- Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2013 году. Статистические материалы.
  Часть VII. М., 2014. http://www.gks.ru / Zabolevaemost' naseleniia starshe trudosposobnogo vozrasta (s 55 let u zhenshchin i s 60 let u muzhchin) po Rossii v 2013 godu. Statisticheskie materialy. Chast' VII. M., 2014. http://www.gks.ru [in Russian]
- Визель А.А., Визель И.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: состояние проблемы 2016. URL: http://www.lvrach.ru/2016/04/15436448/ / Vizel' A.A., Vizel' I.Iu. Khronicheskaia obstruktivnaia bolezn' legkikh: sostoianie problemy 2016. URL: http://www.lvrach.ru/2016/04/15436448/ [in Russian]
- Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. Качественная клин. практика. 2014; 2. URL: http://cyberleninka.ru/article/n/analiz-stoimosti-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-lyogkih-v-rossiyskoy-federatsii / Krysanov I.S. Analiz stoimosti khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh v Rossiiskoi Federatsii. Kachestvennaia klin. praktika. 2014; 2. URL: http://cyberleninka.ru/article/n/analiz-stoimosti-hronicheskoy-obstruktivnoybolezni-lyogkih-v-rossiyskoy-federatsii [in Russian]
- Авдеев С.Н. Терапия обострения хронической обструктивной болезни легких.
  РМЖ. 2003; 4: 182. / Avdeev S.N. Terapiia obostreniia khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. RMZh. 2003; 4: 182. [in Russian]

- Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой Streptococcus pneumoniae. Методические рекомендации. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2011. / Epidemiologiia i vaktsinoprofilaktika infektsii, vyzyvaemoi Streptococcus pneumoniae. Metodicheskie rekomendatsii. M.: Federal'naia sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelei i blagopoluchiia cheloveka, 2011. [in Russian]
- 9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. №125н «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям». http://www.rg.ru/2014/05/16/kalendar-dok.html / Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ot 21 marta 2014 g. №125n «O natsional'nom kalendare profilakticheskikh privivok i kalendare profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniiam». http://www.rg.ru/2014/05/16/kalendar-dok.html [in Russian]
- 10. Федеральный закон от 17 сентября 1998 г. №157-ФЗ г. Москва «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». URL: https://rg.ru/1998/09/22/vakcinaciya-dok.html / Federal'nyi zakon ot 17 sentiabria 1998 g. №157-FZ g. Moskva «Оb immunoprofilaktike infektsionnykh boleznei». URL: https://rg.ru/1998/09/22/vakcinaciya-dok.html [in Russian]
- Брико Н.И. и др. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы. URL: http://www.academypediatrics.ru/sites/default/files/PF4-2014-Briko.pdf / Briko N.I. i dr. Otsenka effektivnosti vaktsinatsii: osnovnye podkhody i spornye voprosy. URL: http://www.academypediatrics.ru/sites/default/files/PF4-2014-Briko.pdf [in Russian]
- Moore MR, Whitney CG. Use of Pneumococcal Disease Epidemiology to Set Policy and Prevent Disease during 20 Years of the Emerging Infections Program. Emerg Infect Dis 2015; 21 (9): 1551–6.
- Брико Н.И. Критерии оценки эффективности вакцинации. URL: http://www.lvrach.ru/2001/03/4528644/ / Briko N.I. Kriterii otsenki effektivnosti vaktsinatsii. URL: http://www.lvrach.ru/2001/03/4528644/ [in Russian]
- 14. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Экономическая оценка вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца. Пульмонология. 2015; 3: 312–9. / Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. Ekonomicheskaia otsenka vaktsinoprofilaktiki bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'iu legkikh i ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa. Pul'monologiia. 2015; 3: 312–9. [in Russian]
- Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Вакцинопрофилактика у больных хронической обструктивной болезнью легких: результаты двухлетнего наблюдения. Consilium Medicum. 2015; 17 (3): 70–4. / Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. Vaktsinoprofilaktika u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'iu legkikh: rezul'taty dvukhletnego nabliudeniia. Consilium Medicum. 2015; 17 (3): 70–4. [in Russian]
- 16. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. и др. Влияние вакцинопрофилактики на качество жизни и прогностические индексы у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. 2016; 26 (4): 473–80. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-473-480. / Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. i dr. Vliianie vaktsinoprofilaktiki na kachestvo zhizni i prognosticheskie indeksy u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'iu legkikh. Pul'monologiia. 2016; 26 (4): 473–80. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-473-480. [in Russian]
- 17. Протасов А.Д., Костинов М.П. и др. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококовой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Терапевт. архив. 2016; 5: 62–9. / Protasov A.D., Kostinov M.P. i dr. Vybor optimal'noi taktiki vaktsinatsii protiv pnevmokokkovoi infektsii s immunologicheskikh i klinicheskikh pozitsii u patsientov s khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'iu legkikh. Terapevt. arkhiv. 2016; 5: 62–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Игнатова Галина Львовна — д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: iglign@mail.ru Антонов Владимир Николаевич — канд. мед. наук, доц. каф. терапии ИДПО ФГБОУ ВПО ЮУГМУ. E-mail: ant-vn@yandex.ru